

⑨ 日本国特許庁 (JP) ① 特許出願公開
② 公開特許公報 (A) 昭57-132900

Int. Cl.
C 12 Q 1/26
G 01 N 33/50

識別記号

厅内整理番号
6543-4B
6422-2G

43公開 昭和57年(1982)8月17日

(全 6 頁)

多生体液用分析装置

①特 願 昭56-216049
②出 願 昭56(1981)12月25日
優先権主張 ③1981年1月2日 番米国(ＵＳ)
④222176
⑤1981年11月13日 番米国(ＵＳ)
⑥320515
⑦発明者 トーマス・エフ・ケリー
アメリカ合衆国マサチューセツ
ツ州02021キヤントン・セブン
・サリー・レイン(番地なし)

四百零四

1(発明の名称)

生体液専分析装置

2. [特許請求の範囲]

(II) 生体液かより同等物の分析装置であつて、被分析液の目的成分と特異的に反応しうる試薬を担体マトリックス中に含ませた試薬層とその試薬層の片面の戸脛とを含む膜層構造体を備えた分析装置において、手操作抜抜いのための支持構造体を備えてその支持構造体上に上記膜層構造体を固定し、また毛細管的寸法の自己充填式計量槽を該定する構造を備え、かつ該計量槽は一部試薬層とまた一端該支持構造体と境界を有して計量槽が戸脛を介して戸脛と選択的に連絡するようにしたことを特徴とする上記分析装置。

(2) 計量器に入口端部をとびそのまま入口端部から離れて位置する部分を有する専門請求の範囲第1項に記載の要旨。

(3) 支持熱選序は透明であつて計量測定の複分析試料の位置を観察することができることを特徴

②発明者 テン・チアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01720アクトン・エイト・ファーンウッド・ロード(番地なし)

⑥出 願 人 インストルメンテーション・ラボラトリ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセツ
ツ州02173レキシントン・ハーヴェイエル・アベニュー-113

代理人 弁理士 湯浅恭三 外2名

とする特許請求の範囲第1または2項に記載の特徴。

(4) 計量導の容積は 10 マイクロリットルよりも小である特許請求の範囲第 1 ~ 3 項のいずれかに記載の装置。

(6) 独著構造体は、汎用と反対側の試薬層の面上に試薬吸着領域を有する特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の装置。

(6) 試験標体は沪層に対面する試薬層の面に
表面した反射手段を有し、該反射表面手段は試薬
観察領域において試薬層上に入射する光を測定装置
による検出のために該観察領域を通して反射す
る特許請求の範囲第5項に記載の装置。

(7) 完全血液を分析するための特許請求の範囲
第1～6項のいずれかに記載の装置であつて、肝
脂は高分子物質であり、1ミクロンより小さい
寸法の細孔を有することを特徴とする装置。

(1) 水素は(1)グルコースオキシダーゼ、(2)ペルオキシダーゼおよび(3)過酸化水素とペルオキシダーゼの存在下で酸化して糖類を形成し¹⁴る化合物

からなる指示楽組成物。の三者を含む特許請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の装置。

(9) 計量溝よりも小さい深さで計量溝の一方または両方の側に沿つて伸長している分配溝を限定する構造を備えて測定領域における完全血液の成分の分配を助長するようになつてある特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の装置。

(10) 計量溝の入口から突出して被分析液体と接触させるための先端構造を備えた特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の装置。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は分析化学に関し、さらに詳しくは、液体、特に血液のような生体液の分析のための改善された分析装置に関する。

多くの液体分析装置が公知である。生体液の化学分析、そして特に血液の定量分析を行うための自動装置は臨床実験研究所で有用である。そのような装置のいくつかでは、被分析試料を多孔の精製剤および分析試薬と混合し、また他の分析装置は被分析試料を沈着させる試薬キャリヤー粒子を

そのときに汎層は、液体の一部分を流動通過させて、試薬と接触させて、試薬と反応させる。

完全血液（採取したままの状態の血液）の分析に用いる場合に、分析される血液試料は計量溝の入口端を一滴の血液に触れるだけで得られる。血液は毛細管作用により計量溝中へ引き込まれるのである。かくして10秒以内で一滴の血液から正確な量（10マイクロリットル以下）の試料を便宜かつ迅速に計量できる。汎層は、赤色血細胞を計量溝中に保留し、血漿または血清部分のみを試薬層と接触させ、かくして赤色細胞の影響を最小限化する。試薬層において得られる検出可能な変化は、装置の反応側で感知され、普通は、適当な分光分析器により測定される。特定な標識において、試薬の化学成分と血液中の目的成分との間の特異反応によつて発現する色の強度は、反射强度計で測定されるが、他の標識においては、反射螢光を用いて検出可能な変化を測定する。

個々の標識において、分析装置の計量溝はその入口端と反対側の溝の端部に排出口を設けて形成

特開昭57-132900(2)
用いる。後者のタイプの装置の例は、米国特許第3,552,928号および同第4,042,335号明細書に記載されている。

少量の液体を用いた最少限の取扱い過程を必要とするにすぎない改善された分析装置の需型がある。また完全血液（採取したままの状態の血液）の場合には、分析を害する成分が存在することが理由で、分析上の問題が生じうる。

本発明によれば、手操作取扱いのための支持構造；自己充填式計量溝を設定する構造；試薬層およびその試薬層の片面に付けた汎層を含む液体構造；を含むユニット式單使用分析装置が提供される。計量溝は、汎層を介して試薬と液体連絡しており、一部は支持構造とまた一部は汎層と境界を接している。試薬層は、支持マトリックス中に含まれた試薬からなり、試薬は被分析液体中の目的成分と特異的に反応しうるものである。この装置は、一滴の液体に計量溝入口を単に触れるだけの单一の単純操作で、液体の正確な量を自動的に計量し、そしてその量を試薬に接触して分配する。

して試料液体が溝に流入するときに空気が溝から脱出するようにし；支持構造は透明な基板として計量溝中の試料液体が観察できるようにし；横溝構造中の汎層は1ミクロンより小さい寸法の細孔をもつ微細孔質膜を含み；反射性表面を汎層と試薬層との間に設けて試薬層に入射する光線を反射させ；試薬は(i)過酸化水素およびペルオキシダーゼの存在下で酸化して染料の形成をもたらしうる化合物からなる指示楽組成物、(ii)グルコースオキシダーゼおよび(iii)ペルオキシダーゼからなる。汎層構造は、試薬層に重なる關係にあり内部に試薬観察領域をもつている保護部材をも含んでいてよい。特定の装置においては、試薬層における血液の供給された均一分配は、中央の計量溝の両側に沿つて伸びている長い補助溝領域によつて達成される。

本発明の分析装置は、臨床ばかりでなく、化学研究や化学反応制御の分野における多様な化学分析を実施できるように適応できる。血液分析の分野においては、例えば本発明装置は日常測定され

る多くの血液成分の定量分析の実験に使用するよりに適応できる。例えば、本発明装置は、試薬またはその他の相互作用物質の適切な選択によって、クレアチニン、乳酸、尿素窒素、グルコース、ならびに他の多くの成分のような血液成分の分析に使用するよう容易に適応しうる。従つて、個々の分析に応じて多数の異なる分析装置が本発明によつて調節できることは明らかであろう。そのような装置は多様な形態で構成することができます。そして個々の装置は異なるタイプの試験にそれぞれ採用されうる。

本発明によれば、被分析試料の精確な計量および位置決めが可能となり、その試料は側面の中間吸引孔を通じて軽く試験管から直板に持られ、計量溝は典型的には4秒以内に満たされる。本発明の装置は計量溝において試料を均一に分布させて試薬に接触せしめ、そして計量溝中の試料（例えば血糖）の位置は支持基体から透視できる。戻りは試薬瓶を潜在的な妨害成分（例えば被分析血液の凝血塊）から引き離し、そして計

限定し、二つの拘束20（約1.8mmの間隔）および基部22（上面18から下へ約0.4mm離れている）によつて固定されている。図版16の前面部に形成されているのは凹部30でこのものは拘束32および基部34によつて固定されており、拘束が約0.9mmであり約1/3mmの深さを有している。溝16の延長部として後方へ伸びているのはエロリット36で、長さ約1mmである。

両面接着片38によつて凹部30内に配置されているのは、保護膜40であり、このものは第5図に示されるように、戻り42、中間の試薬管44および透明な保護オーバー層46を含んでいる。不透明な接着片48は、強度のためにオーバーレイされており、凹部30中に保護膜アセンブリ40を固定している。観察窓50（巾約1/4mm、長さ約1/2mm）は、計量溝16上の透明保護膜46の上面を駆出させている。

接着膜アセンブリ40およびそのいくつかの層の構成々分は、目的とする分析の如何に依存して異なる。グルコース分析のための特許の構成において

特許57-132900(3)

貴構は、光学的測定の領域に相対的に血液試料の成分の分布を促進する濃度領域を含んでいてよい。

本発明は、單一の手操作過程で少量の被分析試料が精確に計量され、戻され、配置されて反応および測定される手操作作用に適当な単純かつ信頼性ある化学分析装置を提供する。

本発明のその他の特徴および利点は、以下の図面を参照しての特定の説明の説明から明らかとなる。

第1図に示した分析装置は、厚さ約1 1/4ミリメートル、巾約2 1/2センチメートルおよび長さ約2 1/4センチメートルのアクリル樹脂の透明な基体10を含む。基体10の前面壁14におけるサンプリング先端12は三角形であり、前面壁14から約1mm突出している。基体10中に形成されたサンプリング先端12から後方へ伸びているのは計量溝凹部16で（第2、3、4図）、約0.8mmの巾、約0.7mmの深さ（基体10の上面18からの距離）および約1mmの長さを有している。計量溝凹部16は、約5マイクロリットルの容積を

では、戻り42はミリポア（Millipore）・コードレーション・タイプの戻りであり、平均細孔寸法1ミクロンで約74%の気孔率および約0.1mmの厚さのものであつてよい。試薬層44は、ゼラチン・トリックス中に、グルコースオキシダーゼ、4-アミノアンチビリン、2-(N-エチル-β-トルイジノ)エタノールおよびペルオキシダーゼを含み、そして厚さ約0.02mmである。そして保護層46は厚さ約0.1mmのポリエスチル（ポリエチレンテレフタレート）フィルムである。ゼラチン・試薬混合物をフィルム46上に直接として付着して、平滑にしてから、戻り42を試薬層44の面上に置き、その間に戻り42の相対的非対称性を試薬層に対面させる。このようにして構成される接着膜アセンブリ40を両面接着片38および不透明接着片48によつて凹部30中に固定する。

使用において、例えば患者の指先またはかかとをランニントとして、一滴の血を得て；保護外包52から分析装置を取り出し；分析装置の先端

12にある計量筒16の入口をその血液の滴に触れる。血液は毛細管作用によつて計量筒16中へ引き込まれ、計量筒は典型的には4秒以内に血液で満たされる。このようにして血液を吸入した分析装置は予め定めた時間にわたつて反応させられる。その間に血球は沪層42を通過して試薬層42へ向けて運動するが、沪層は血細胞の混入を妨げる。血球が乾燥するにつれて、血細胞は補助分配筒24へ移動し、そして試薬層における血球の均一な分布を与える傾向がある。試薬層44において、原則として、グルコースがまずグルコースオキシダーゼによつて酸化されて過酸化水素の化学量論的生成をもたらし、このものは次いでペロオキシダーゼの存在下に4-アミノアンチピリンおよび2-(N-エチル-m-トルイジノ)-エタノールと反応することにより紫の色素を生成する。沪層42の上側面は反射性であり、支持層46(保護層)は透明である。従つて発現した色は、反射デンシティメーターにより、試薬層44の測定のために観察窓50を通して向けるられる。

1mm)によつて限定された凹部66を有する。サブアセンブリ挿入材60を支持表面70上にはめ込み、第6図に示したように保護オーバレイシート48'によつて固定する。計量筒16'の入口端から離れた計量筒の端部と連通した排出孔72が凹面状に設けられている。

第6図～7図に示した分析装置は、第1～5図に示した装置と同様に使用され、計量筒16'の入口端74が、分析されるべき血液、その他の液体に触れられると、その血液または液体が毛細管作用により筒16'中へ計量され、観察窓50'に沿つて配達され、層44'中の試薬と反応するようになる。

本発明のさらに別の基盤の分析装置は第8～11図に示されている。この分析装置は、保護包体52'中に収納されており、約7.5mmの長さ、約0.9mmの巾および約0.8mmの厚さの透明白帯状体10'を有している。支持帶状体10'の一端にある固定アセンブリは、計量筒16'と、巾1.9mmおよび高さ0.3mmの矩形の入口孔74'および同寸法

特許昭57-132900(4)
シトメーターの感知ヒームで、手操作または自動操作で測定できる。このシステムでは0～400mg/dLの範囲のグルコース濃度が測定できる。

本発明の分析装置の第2の基盤のものは第6～7図に示されている。この分析装置は支持体10'と共に第7図の如きサブアセンブリ挿入材60を有している。このサブアセンブリ挿入材60は巾約1.6mmの透明アクリルプラスチックの帯状基材62をもつ帯状サブアセンブリから切り出され、第1～5図の基盤と類似の形状の凹面表面22'、2.8'および3.4'が形成されている。適当な固定手段で帯状材62の表面上には該層試薬帯状体64が固定される。この該層帯状体64には、透明上側層46'、下側沪層42'および中间の試薬層44'が包まれている。このサブアセンブリ帯状基材62および試薬帯状体64は切断されて、一連の挿入材60となる。それぞれの挿入材は約0.9mmの長さである。

手操作取扱い用支持体10'は両側壁68(約1.6mm間隔)および支持表面70(それぞれ巾約

の排出孔72'(第10回)とを限定する構造を有している。幅16'の両側壁は、厚さ約0.3mmのポリエスチルベース両面接着テープ(例えばミネソタ・マイニング・アンド・マニファクチャーリング社製の「M193」)からなる導電用部材84、86によつて限定されている。幅16'の形状は他のテープ厚を用いることによつて調整できる。両部材84、86(第11回)は、開口を空けた平らな入口および出口導電用表面22'を有し、これらは弧状凹面部材88によつて接続されている。部材84、86は、表面22'が1.9mmの間隔になるように支持体10'上に付着される。またそれらの両面接着部材84、86上に乗せられそれに固定されているのは、横幅試薬アセンブリ40'であり、このアセンブリは、約0.2～0.4ミクロンの寸法の開口および約0.02mmの厚さを有する親水性合成樹脂メッシュ沪層42'(セラニーズ・コーポレーション製「Cellguard」);厚さ約0.05mmの二酸化チタン・ゼラチン反応層(中间層)90;および厚さ0.02mm以下の試薬

層 44°を含んでいる。二酸化チタン・セラチン反射層 9.0 および試薬・ゼラチン層 44°は沪層 42° 上にキャストされ、長尺の帯状体 64°の形で供給され、その帯状体 64°からは個々の試薬アセシブリエレメント 40°（長さ約 0.9 cm）が切り出される。不透明な炭培ビニル帯状体 48°が接層アセンブリエレメント 40°の上を張り、また直径約 0.4 cm の円形の観察窓を有し、計量導 16°上の試薬層 44°の上面が外から観察できるようになつてゐる。この具体例において、計量導 16°は合計約 7.2 マイクロリットルの容積である。第 11 図に示したように、構成用部材 8.4, 8.6 および接種帯状体 48°はそれぞれキャリヤー帯状体 9.2 および 9.4 上に接着支持されていて、本発明の装置の製造において使用されるときにそのキャリヤーから剥離されてもよい。

第 6～11 図の両分析装置は第 1～5 図の分析装置と同様の方法で用いられ、計量導 16', 16°の入口端 74, 74' が、分析されるべき血液またはその他の液体に触れられると、その液体は毛細管作

成したものであり、従つて本発明はこれらの具体的な型式のみに限定されるものではなく、本発明の精神から離れることなく種々の設計変更ないし改良が可能である。

4. [歯面の簡単な説明]

第 1 図は本発明の分析装置の一例の見取図。

第 2 図は第 1 図の装置の支持体の平面図。

第 3 図は第 1 図の装置のサンプリング（先端）部の拡大見取図。

第 4 図は第 1 図の装置の各構成成分の分解見取図。

第 5 図は第 1 図の歯 5-5 における断面図。

第 6 図は本発明の分析装置の別の一例の見取図。

第 7 図は第 6 図の装置の各構成成分の分解見取図。

第 8 図は本発明の分析装置のさらに別の見取図。

第 9 図は第 8 図の装置の正面図。

第 10 図は第 8 図の歯 10-10 における断面図。

特開昭57-132900(5)

用で吸引計量されて、観察窓 50', 50° に沿つて位置され、層 44', 44° 中の試薬と反応し、例えば反射デシメーター法で測定される。

これらの具体的な型式のそれそれににおける試薬層は、分析の種類に応じて様々な形態であつてよく、一層より多くの中间介在層によつて計量導から隔離されていてもよく、例えば該分析液体の成分あるいはその成分の反応生成物と、反応してもよい。個々のタイプの分析法を使用することができ、例えば、反応速度分析および熱点分析型のものがある。いずれの層の成分も、分析装置の使用目的に応じて決定採用しうる。

従つて、本発明のユニクト式分析装置によつて試料を採取でき、導入された試料は装置の片面から観察でき、反応の結果はその反対側の面から得ることができる。本発明の分析装置は種々の化学分析を実施するのに適応でき、特に臨床化学分野や生体液の試験または分析用として有用であり、試験結果は試料採取後、短時間で得られる。

以上の具体的な説明は、本発明の説明のために記

第 11 図は第 8 図の装置の各構成成分の分解見取図。

支持帯造体 : 10, 10', 10"

計量導 : 16, 16', 16"

沪層 : 42, 42', 42"

試薬層 : 44, 44', 44"

観察窓 : 50, 50', 50"

特許出願人 インストルメンテーション・ラボラトリリー・インコーポレーテッド

代理人 井理士 勇 淳 兼 三 (外 2 名)

特開昭57-132900(6)

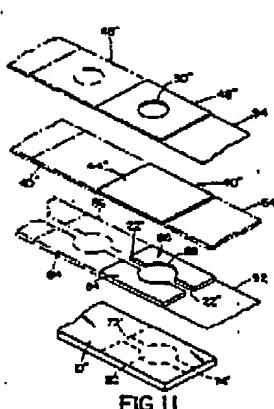
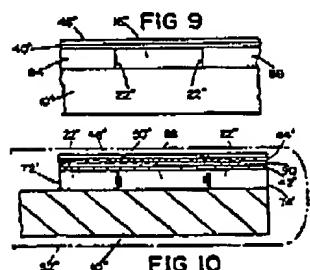
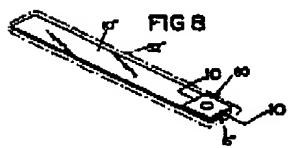
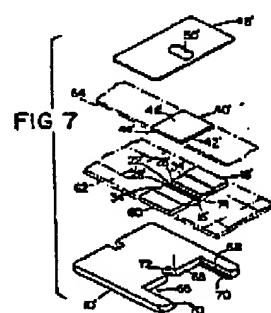
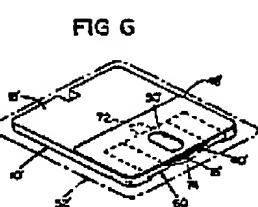
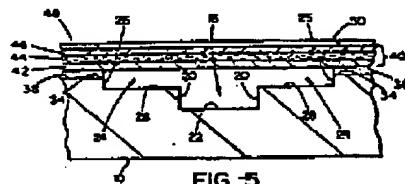
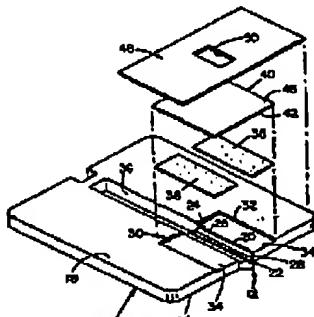
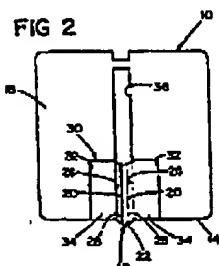
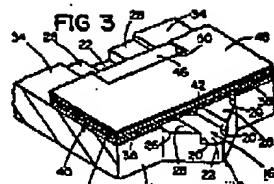
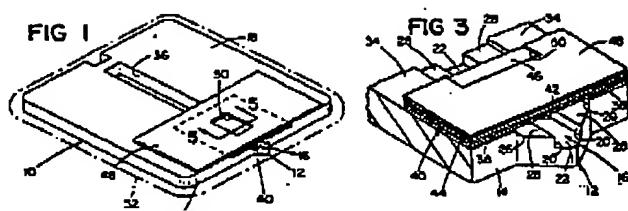


FIG 10

FIG 11